

Steroide menschlicher Thymi*, **

Steroids of Human Thymus

Johannes Reisch und Ahmed S. El-Sharaky

Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Hittorfstr. 58–62, D-4400 Münster

Z. Naturforsch. **36 c**, 1086–1087 (1981);
received July 22, 1981

Human Thymus Steroids, 4-Pregnene-3,20-dione,
11 β -Hydroxy-4-pregnene-3,20-dione, 7 β -Hydroxycholesterol,
7-Keto-cholesterol

Analysis of human thymus steroids by liquid-gel chromatography and gas chromatography-mass spectrometry revealed in dependence of age 4-pregnene-3,20-dione, 11 β -hydroxy-4-pregnene-3,20-dione, 7 β -hydroxycholesterol, and 7-ketocholesterol. 11 β -Hydroxy-4-pregnene-3,20-dione should be the inhibitor of immune maturation.

Der Thymus wird heute als lympho-epitheliales Organ angesehen [1, 2]. Im Vordergrund des Interesses steht die Proteinfraction mit ihren vielfältig wirksamen z. T. bereits in klinischen Vorstudien befindlichen Peptiden (Thymushormonen) [3]. Auch die Lipidfraction zeigt biologische Aktivität (vgl. [4]), die überwiegend Steroiden zugeschrieben wird [5–9]. Obwohl der (Kortiko-)Steroidgehalt des Ratten thymus 3–6 mg/100 g Frischgewicht betragen soll [10, 11] und sich Ketosteroide in charakteristischen Zellen in der Umgebung der Hassalschen Körperchen und der Mark-Rindengrenze lokalisieren ließen [12, 13], gelang es nicht, die Thymusteroide zu identifizieren. Dieses Unvermögen war im wesentlichen auf methodische Schwierigkeiten zurückzuführen, die erst durch Anwendung der Liquid-Gel-Chromatographie kombiniert mit Gaschromatographie/Massenspektroskopie beseitigt werden konnten. Mit Hilfe dieser Arbeitsweise gelang es – wie kürzlich mitgeteilt [14, 15] – im Ratten- und Kalbsthymus Progesteron (**1**) nachzuweisen. Beim Kalb fand sich daneben 11-Desoxycorticosteron (**2**). Zwischen 11-Desoxycorticosteron und den Thymushormonen besteht Synergismus wie bereits früher experimentell herausgefunden wurde

[16]. Der Thymus junger Ratten enthält kein 11-Desoxycorticosteron, dafür aber 11 β -Hydroxy-progesteron (**3**) sowie 3.15.17-Trihydroxy-5-androsten und Androstan [17].

In Fortführung dieser Studien wurde nun die Steroidfraction menschlicher Thymi analysiert. Dabei wurde beim Säugling – wie schon bei Ratte und Kalb [14, 15] – Progesteron angetroffen. Bei einem Frühgeborenen enthielt das Organ außerdem 11 β -Hydroxy-progesteron, das auch bei jungen Ratten vorhanden war [14]. Bei einem Neugeborenen war 11 β -Hydroxy-progesteron nicht mehr nachzuweisen, dafür fanden sich 7 β -Hydroxycholesterin und 7-Ketocholesterin. Für beide Substanzen ist die enzymatische Bildung in der Rattenleber nachgewiesen [18, 19] und durch biosynthetische Untersuchungen bestätigt [20].

Steroide, die neben einem ungesättigten Ring A Keto-Funktionen am C-3 und C-20 sowie eine Sauerstofffunktion am C-11 besitzen, wirken immunsuppressiv [21]. Aufgrund dessen könnte **3** der bisher nicht identifizierte Faktor [22] sein, durch den die Reifung des fetalen Thymus kontrolliert wird, um immunologische Reaktionen gegen die Mutter zu unterdrücken. Ist die Zona reticularis („fetale Zone“ [23]) als Ursprungsort eines derartigen Faktors [22] – nach vorliegenden Befunden also für **3** – anzusehen, müßte **3** infolge deren postnataler Rückbildung im ausgereiften Thymus nicht mehr enthalten sein. Dies trifft nach den vorliegenden Analysen zu; 11 β -Hydroxy-progesteron wurde nur gefunden, wenn die fetale Zone vorhanden war (vgl. [24–26]). Zwischen der Ontogenese des Thymus und der NNR ist ein Rückkopplungsmechanismus postuliert worden [22], der sich nach den vorliegenden Befunden ergänzen läßt (Abb. 1). Der Thymus eines 40jährigen Mannes enthielt – außer Cholesterin – keine weiteren Steroide. Auffällig war hier die Anwesenheit von Alkylglyzerinen, die als Thymusinhaltsstoffe bisher nicht bekannt waren*.

Experimentelles

Zur Untersuchung gelangte der Thymus eines 2 Tage alten Säuglings (männlich), eines 8 Tage alten Frühgeborenen (männlich: geboren 6 Wochen vor

* 85. Mitteilung: Studien auf dem Gebiet der Naturstoffchemie. 84. Mitteilung: J. Reisch, M. Müller und I. Mester, Z. Naturforsch. im Druck.

** Teil der Dissertation A. S. El-Sharaky (Münster 1980).

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. Dr. med. J. Reisch.

0341-0382/81/1100-1086 \$ 01.00/0

* Die Beschreibung dieser Stoffe erfolgt später zusammen mit den übrigen nicht steroidalen Bestandteilen der Thymi von Ratte, Kalb und Mensch.



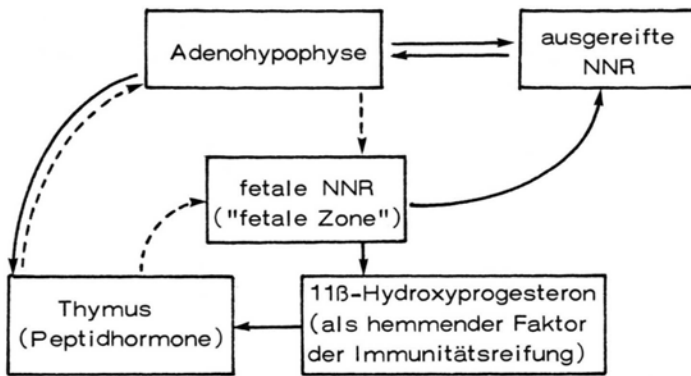


Abb. 1. Möglicher Zusammenhang zwischen Thymus und NNR in der Ontogenese (nach [22], verändert und ergänzt).

dem berechneten Termin) und eines 40jährigen Mannes (Todesursache: Herzinfarkt). Die Organe wurden uns in dankenswerter Weise vom Pathologischen Institut der Universität Münster zur Verfügung gestellt. Extraktion und Aufarbeitung der Thymi erfolgte wie früher [14, 15] beschrieben. Zur Analyse der Steroidfraktion wurde ein GC/MS Varian MAT 44S mit MAT 188 Datensystem verwendet.

Die Identifizierung des 4-Pregnen-3.20-dion und des 11 β -Hydroxy-4-pregnene-3.20-dion geschah durch Vergleich mit authentischem Material (vgl. [14, 15]).

7 β -Hydroxycholesterin

7 β -Hydroxycholesterin-TMS

GC-Analyse: Retentionsindex-Wert: 3225 identisch mit [27]; Massenspektrum identisch mit [27].

7-Ketocholesterin

7-Ketocholesterin-TMS

GC-Analyse: Retentionsindex-Wert: 3324 identisch mit [28]; Massenspektrum identisch mit [28].

- [1] F. Aiuti u. H. Wigzell, Thymus, Thymic Hormones and T-Lymphocytes, Academic Press, London 1980.
- [2] O. M. Rennert, Ann. Clin. Lab. Sci. **9**, 195 (1979).
- [3] E. Arrigoni-Marzelli, Drugs of Today **16**, 203 (1980).
- [4] A. L. Goldstein u. A. White, in: Biochemical Actions of Hormones, (I. Litwach, ed.), S. 465–502, Academic Press, New York 1970.
- [5] C. Bomskov, Dtsch. Med. Wochenschr. **66**, 589 (1940).
- [6] C. Bomskov u. G. Kucker, Pfluegers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere **244**, 246 (1940).
- [7] H. Wurmbach, Arch. Entwicklungsmech. Org. **147**, 79 (1954).
- [8] I. Potop, Rev. Roum. Endocrinol. **9**, 385 (1972) und frühere Arbeiten.
- [9] S. N. Tikhonova u. V. S. Kovalyushko, Ukr. Biokhim. Zh. **46**, 507 (1974) ref. C. A. **82**, 11550 y (1975).
- [10] M. Nigeon-Dureuil, M. Rabinowicz u. A. R. Ratsimamanga, C. R. Soc. Biol. Paris **146**, 1929 (1952).
- [11] T. Rahandhra u. A. R. Ratsimamanga, Bull. Soc. Chim. Biol. **35**, 301 (1953).
- [12] J. Reisch, H. Möllmann, R. Pagnucco u. H. Alfes, Anat. Anz. **121**, 511 (1968).
- [13] H. Möllmann, W. Henning, J. Reisch, J. Kindler u. H. Alfes, Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. **142**, 465 (1973).
- [14] J. Reisch u. A. S. El-Sharaky, J. Chromatogr. **222**, 475 (1981).
- [15] J. Reisch u. A. S. El-Sharaky, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **361**, 791 (1980).
- [16] J. Comsa, in: Thymic Hormones (T. D. Luckey, ed.), p. 76, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1973.
- [17] J. Reisch u. A. S. El-Sharaky, unveröffentlicht.
- [18] D. Mendelsohn, L. Mendelsohn u. E. Staple, Biochim. Biophys. Acta **97**, 379 (1965).
- [19] J. R. Mitton u. G. S. Boyd, Biochem. J. **96**, 60 P (1965).
- [20] J. Björkhem, K. Sinarsson u. G. Johansson, Acta Chem. Scand. **22**, 15 (1968).
- [21] D. L. Berliner, N. Keller u. T. F. Dougherty, Endocrinology **68**, 621 (1961).
- [22] W. Pierpaoli u. E. Sorkin, Experientia **28**, 851 (1972).
- [23] J. T. Lanman, Endocrinology **61**, 684 (1957).
- [24] K. Bach, I. Tygstrup u. J. Nerup, Acta Pathol. Microbiol. Scand. **76**, 391 (1969).
- [25] E. Johannisson, in: Fetal Endocrinology (T. Zondek u. L. H. Zondek, ed.), S. 109–130, S. Karger, Basel-München-Paris-New York-London-Sydney 1979.
- [26] J. B. Josinovich, A. J. Ladman u. H. W. Deane, Endocrinology **54**, 627 (1954).
- [27] C. J. W. Brooks, W. Henderson u. G. Steel, Biochim. Biophys. Acta **296**, 431 (1973).
- [28] C. J. W. Brooks, E. C. Horning u. J. S. Joung, Lipids **3**, 391 (1968).